

COVID-19 ile ilişkili mukormikoz ve risk faktörleri: Türkiye' den bir vaka-kontrol çalışması

Ayşın Kılınç Toker, **Ayře Turunç Özdemir***, Azade Kanat,
Esmā Eryılmaz Eren, Hafize Sav, İbrahim Özcan, İlhami Çelik

*SBÜ Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Kayseri

- COVID-19 pandemisi ile birlikte özellikle yoğun bakım hastalarında aspergilloz, kandidiyaz ve mukormikoz gibi mantar koenfeksiyonlarında artış saptandı.
- Mukormikoz, çeşitli hasta gruplarını etkileyen çok agresif, invazif bir mantar enfeksiyonudur.
- Yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip mukormikoz vakalarının çoğunlukla kontrol edilemeyen diyabet veya travma hastalarında görüldüğü bildirilmektedir.

Pandemi sırasında mukormikoz vakalarındaki ani artış, klinisyenler için yeni bir zorluk haline gelmiştir. Agresif tıbbi ve cerrahi müdahalelere rağmen COVID-19 ilişkili mukormikoz (CIM) hastalarında ölüm oranı %50'yi aşmıştır.

Amaç

Çalışmamızın amacı COVID-19 ile ilişkili mukormikoz (CİM) hastalarının klinik özelliklerini belirlemek, kontrol grubu ile karşılaştırmak ve CİM gelişimi için risk faktörlerini tanımlamaktır.

Gereç-Yöntem

- Çalışmamız Eylül 2020 - Ekim 2022 tarihleri arasında hastanemizde 39 CİM ve 78 kontrol hastası üzerinde yürütülmüştür.
- Kontrol grubu, mukormikoz gelişmeyen, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan, taburcu edilen veya ölen ve yaş açısından vaka grubuna benzer hastalar arasından 1:2 oranında kör olarak seçilmiştir.
- CİM için potansiyel risk faktörlerini test etmek için ikili lojistik regresyon analizi kullanılmış ve cinsiyet, diyabet, kümülatif steroid dozu (deksametazon eşdeğeri), steroid tedavisinin süresi ve Tocilizumab/Anakinra tedavisi analiz edilmiştir.

Bulgular-1

- Çalışmamızda 39 hastaya COVID-19 ile ilişkili mukormikoz tanısı konulmuştur. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması $66 \pm 11,5$ yıl idi.
- Hastaların %54,7'si (n=64) erkekti ve erkeklerin oranı CİM grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (%74,4'e karşı %44,9, $p=0,003$).
- Tüm hastalarda diyabet oranı %51,3 (n=60) idi ve DM oranı CİM grubunda daha yüksekti (69,2'ye karşı 42,3, $p=0,006$).

Bulgular-2

- Hastane içi mortalite açısından, mortalite oranı CİM grubunda daha yüksekti (%56.4'e karşı %14.1, $p < 0.001$).
- CİM grubunun medyan hastanede kalış süresi 37 gün, kontrol grubunun medyan hastanede kalış süresi ise 10 gündü ($p < 0,001$).
- Kümülatif steroid dozu CİM grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (191 ± 61.4 vs 117 ± 69.8 , $p < 0.001$).

Bulgular-3

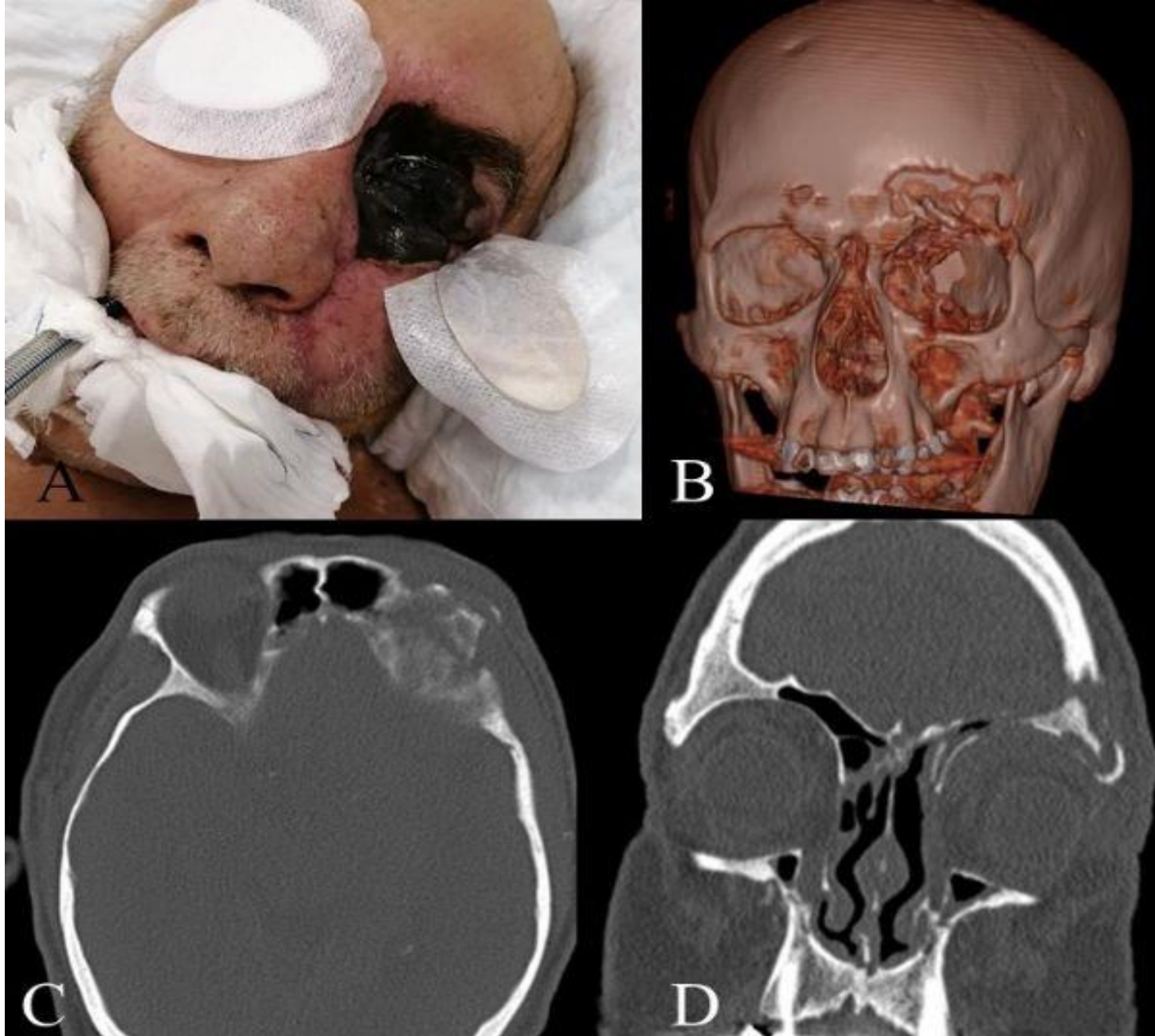
- Steroid tedavi süresi CİM grubunda $16,5 \pm 6,2$ gün iken kontrol grubunda $9,8 \pm 4,7$ gündü ($p < 0,001$).
- CİM olguları arasında en sık paranazal tutulum (%56,4) görülürken, bunu rino-orbital tutulum (%33,3) izledi.
- İkili lojistik regresyon analizinde, erkek cinsiyet (OR, 3.9; %95 CI, 1.4-11.3), diabetes mellitus (OR, 4.4; %95 CI, 1.5-12.4), 10 günlük steroid kullanımı (OR, 5.5; %95 CI, 1.3-22,4) ve Tocilizumab/Anakinra kullanımı (OR, 0,23; %95 GA, 0,06-0,8) ile ilişkili bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0,011, 0,005, 0,019 ve 0,020).

Sonuç

Erkek cinsiyet, diabetes mellitus ve on günden uzun süre steroid kullanımı pozitif risk faktörleri iken, tocilizumab/anakinra kullanımı CİM gelişimi için negatif risk faktörüdür.

Tablo 1. COVID-19 ilişkili mukormikoz (CİM) vakalarının ve Kontrollerin demografik, komorbiditeleri ve klinik özellikleri.

	Total (N=117 n (%))	CAM (N=39 n (%))	Controls (N=78 n (%))	P-value	Odds Ratio (95 % CI)
Yaş	66 ± 11.5	66.9 ± 11.6	65.6 ± 11.5	0.556*	1.01 (0.9- 1)**
Erkek Cinsiyet	64 (54.7)	29 (74.4)	35 (44.9)	0.003	3.6 (1.5- 8.3)
Diyabet	60 (51.3)	27 (69.2)	33 (42.3)	0.006	3.1 (1.4- 6.9)
Kontrolsüz Diyabet	19 (33.9)	11 (40.7)	8 (27.6)	0.299	1.8 (0.6- 5.5)
Hipertansiyon	73 (62.4)	23 (59)	50 (64.1)	0.589	0.8 (0.4- 1.8)
KOAH	24 (20.5)	11 (28.2)	13 (16.7)	0.145	1.9 (0.8- 4.9)
Kardiyovasküler hastalık	35 (29.9)	12 (30.8)	23 (29.5)	0.886	1.06 (0.5- 2.5)
CKD	12 (10.3)	7 (17.9)	5 (6.4)	0.052	3.2 (0.9- 10.8)
Solid organ tm	61 (5.1)	1 (2.6)	5 (6.4)	0.374	0.4 (0.04- 3.4)
Hematolojik malignite	5 (4.3)	3 (7.7)	2 (2.6)	0.196	3.2 (0.5- 19.8)
Transplant hastası	8 (6.8)	5 (12.8)	3 (3.8)	0.07	3.7 (0.8- 16.3)
Obesite	34 (29.1)	12 (28.2)	22 (30.8)	0.773	1.1 (0.5- 2.6)
Tocilizumab	16 (13.7)	6 (15.4)	10 (12.8)	0.704	1.2 (0.4- 3.7)
Anakinra	13 (11.1)	1 (2.6)	12 (15.4)	0.038	0.15 (0.02- 1.2)
Hastanede kalış süresi ortalama	13 (9- 24.5)	37 (24- 40)	10 (7.7- 13.2)	<0.001***	1.7 (1.3- 2.1)**
servis	74 (63.2)	9 (23.1)	65 (83.3)	<0.001	0.06 (0.02- 0.15)
Yoğun bakım	43 (36.8)	30 (76.9)	13 (16.7)	<0.001	16.6 (6.4- 43.2)
Kümülatif steroid dozu Mean ± SD	141.8± 75.4	191± 61.4	117± 69.8	<0.001*	1.02 (1- 1.02)**
Steroid uygulama süresi Mean ± SD	12± 6.2	16.5± 6.2	9.8± 4.7	<0.001*	1.2 (1.1- 1.3)**
Mortalite	33 (28.2)	22 (56.4)	11 (14.1)	<0.001	7.9 (3.2- 19.4)



Resim 1. A. Sol periorbital nekroz ve yüzde şişlik gösteren bir hastanın klinik tablosu, B. Kemik yıkımını gösteren BT görüntüsü, C ve D. Periorbital ve frontal kemik yıkımını gösteren aksiyel ve koronal BT görüntüleri.

Tartışma

- Mukormikoz, altta yatan risk faktörlerine bağlı olarak, immünsüpresyon olsun veya olmasın, her yaştan hastayı etkileyen önemli, ölümcül bir hastalıktır.
- Mukormikoz çocuklarda nadir görülen bir enfeksiyondur; bu nedenle literatürde az sayıda vaka çalışması bulunmaktadır.
- İran'da 164 hasta üzerinde yapılan 8 yıllık retrospektif bir çalışma, mukormikozlu toplam popülasyonun yaklaşık dörtte birinin çocuklardan oluştuğunu belirledi*.

*Motamedi M., Golmohammadi Z., Yazdanpanah S., Saneian SM., Shafiekhani M. Epidemiology, clinical features, therapeutic interventions and outcomes of mucormycosis in Shiraz: an 8-year retrospective case study with comparison between children and adults. Sci Rep. 2022;12(1):17174. Doi: 10.1038/s41598-022-21611-8

- 2022' de yapılan literatür taramasında invaziv mantar enfeksiyonları gelişimi için erkek cinsiyet risk faktörü olarak belirlenmiştir.
- Çalışmamızda da erkek cinsiyet 3.6 kat daha yüksek riske sahiptir
- 2005 de yapılan 929 mukormikoz vakasının incelendiği çalışmada tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %54 bulunmuş olup benzer sonuçlar bizim çalışmamızda da bulunmuştur.

- Hindistan'da Kovid-19 salgınıyla birlikte mukormikoz vakalarının artmasından tip 2 diyabet ve yaygın kortikosteroid kullanımının sorumlu olabileceği belirtilmiş.*

*Chavda VP., Apostolopoulos V. Mucormycosis – An opportunistic infection in the aged immunocompromised individual: A reason for concern in COVID-19. *Maturitas*. 2021;154:58–61. Doi: 10.1016/j.maturitas.2021.07.009.

- Çalışmamızda CİM grubunun yaş ortalaması 66,9 olup kontrol grubuyla (65,6 yıl) arasında anlamlı bir fark yoktu.
- Çalışmamızda COVID-19 ilişkili mukormikozis hastalarının yarısından fazlası medikal ve cerrahi tedavilere rağmen hayatını kaybetmiştir.
- Erkek cinsiyet, diyabet ve on günden fazla steroid kullanımı pozitif risk faktörleri iken, tocilizumab/anakinra kullanımı CİM gelişimi için negatif risk faktörleriydi.

SONUÇ

- Klinisyenlerin diyabetin yanı sıra steroid tedavisi ve süresi konusunda da daha dikkatli olmaları gerektiğini düşünüyoruz.

19 Mayıs

Atatürk'ü Anma,
Gençlik ve Spor Bayramı
Kutlu olsun!



TEŞEKKÜRLER